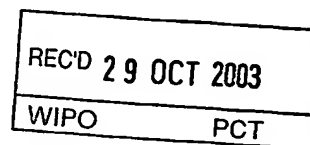


06 JAN 2005

PCT/EP 03 / 07 4 27

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 30 917.5  
**Anmeldetag:** 09. Juli 2002  
**Anmelder/Inhaber:** bioLeads GmbH, Heidelberg, Neckar/DE  
**Bezeichnung:** Fredericamycin-Derivate  
**IPC:** C 07 D 221/18

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 02. Oktober 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Ebert

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161  
0800  
EDV-L

BEST AVAILABLE COPY

## Fredericamycin-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate, Arzneimittel  
die diese oder deren Salze enthalten, und die Verwendung der  
5 Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen,  
insbesondere Tumorerkrankungen.

Fredericamycin wurde 1981 aus *Streptomyces griseus* isoliert und  
zeigt Antitumoraktivität.

10

Fredericamycin und einige Fredericamycin-Derivate sind bekannt.

15

In Heterocycles 37 (1994) 1893 - 1912, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994)  
9921 - 9926, J. Am. Chem. Soc. 116 (1994) 11275 - 11286, J. Am. Chem.  
Soc. 117 (1995) 11839 - 11849 und in J. Am. Chem. Soc. 123 (2001)  
sind verschiedene, auch enantioselektive, Totalsynthesen von  
Fredericamycin A beschrieben.

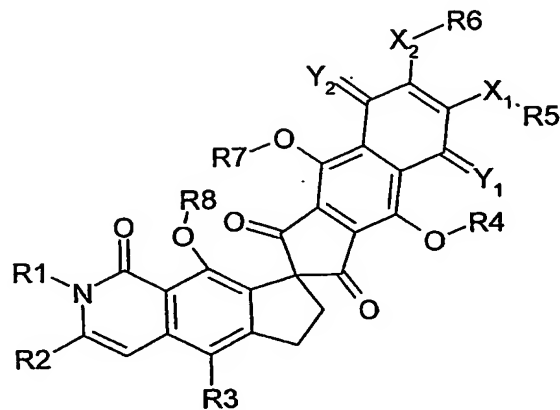
20

In US 4673768 sind Alkalisalze des Fredericamycin A beschrieben. In  
US 4584377 Fredericamycin-Derivate, insbesondere am Ring E und F  
acylierte Derivate, beschrieben. In US 5,166,208 sind ebenso  
Fredericamycin-Derivate beschrieben, insbesondere Derivate, die am  
Ring F Thio- oder Amino-substituenten tragen. Die Derivate werden  
semisynthetisch oder totalsynthetisch hergestellt.

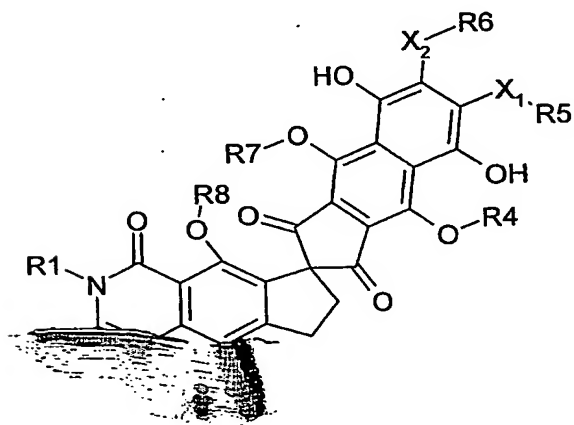
25

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Fredericamycin-Derivate,  
die insbesondere am Ring E, am Ring F oder an den Ringen E und F  
derivatisiert sind, potente Arzneimittel darstellen. Es wurde  
außerdem eine semisynthetische Möglichkeit gefunden Reste am Ring E,  
30 am Ring F oder an beiden Ringen E und F einzuführen, die erlauben  
unter anderem die Wasserlöslichkeit der Derivate zu erhöhen. Weitere  
aus dem Stand der Technik bekannte Wege zur Derivatisierung können  
an den erfindungsgemäßen Derivaten zusätzlich durchgeführt werden.  
Es wurde des weiteren eine Alternative gefunden Fredericamycin-  
35 Derivate wasserlöslich zu machen, in dem Cyclodextrin  
Einschlussverbindungen hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate der allgemeinen Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

10

R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

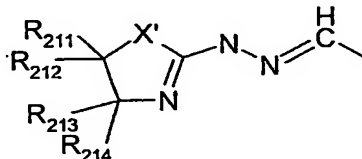
R2 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl,  
Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-

15

Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p  
= 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o;  
für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig  
von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR<sub>21</sub>,  
NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>), CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>,

20

CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, CHO,  
 CH=NOH, CH(OH)R<sub>21</sub>, -CH=NOR<sub>21</sub>, -CH=NOCOR<sub>21</sub>,  
 -CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,  
 -CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, -CH=N-NHCO-  
 5 CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-NHCS-R<sub>23</sub>,  
 -CH=CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> ( trans oder cis ), COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,



-CH=NR<sub>21</sub>, -CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' =  
 NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig  
 voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,  
 -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 15 Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
 Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl,  
 Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
 Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl,  
 Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-  
 20 C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-  
 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im  
 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker  
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe  
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an  
 25 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen  
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose,  
 Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

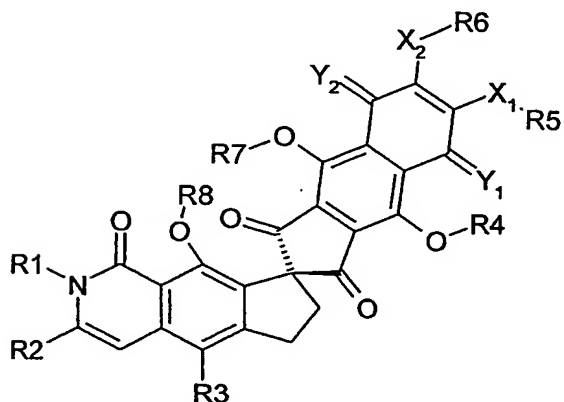
R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 30 CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

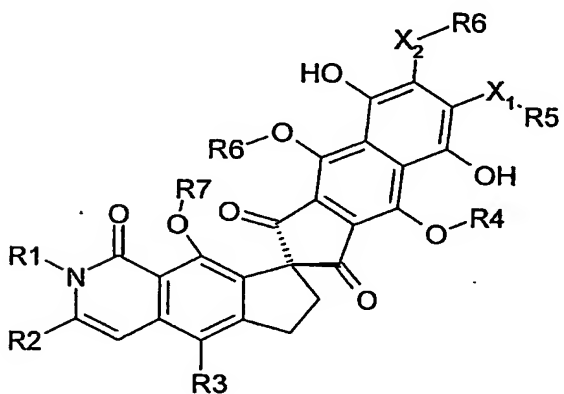
- R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21
- 5 R24,R25 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,
- R3 H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR31, NR31R32, NHCHO, NHCOR31, NHCOCF<sub>3</sub>, CH<sub>3-m</sub>Hal<sub>m</sub> (mit Hal = Cl, F, insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- 10 R31,R32 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- 15 R5,R6 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH<sub>2</sub>, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6
- 20 ergeben zusammen X<sub>1</sub>-C-C-X<sub>2</sub> einen 5,6 oder 7 gliedrigen Ring,
- R4,R7,R8 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41
- 25 R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- X1 O, S, NH, N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, N-Cycloalkyl
- X2 O, S, NH, N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, N-Cycloalkyl
- 30 Y1 O, N-R5
- Y2 O, N-R5
- 35 und bei Y1 oder Y2 gleich N-R5, kann X2-R6 gleich H sein,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel IIa oder IIb



IIa



IIb

5

wobei die Bedeutung der Reste R1-R41, X1, X2, Y1 und Y2 wie oben angegeben ist, deren Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

10

Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel Ia, Ib, IIa oder IIb, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ , die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünffzigfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht. Die Erhöhung der Wasserlöslichkeit geschieht z.B. über die Einführung von Gruppen, die vermehrt

Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können und/oder polar und/oder

ionisch sind. Ein Schlüsselzwischenprodukt sind Verbindungen mit einer Aldehyd Funktion in R2. Bevorzugt sind bei den Aldehyden und den abgeleiteten Verbindungen, solche bei denen zumindest R1 oder R3 ungleich H ist, wenn R4 bis R8 H oder Alkyl sind.

5

Bevorzugte Reste bei R2 sind Heteroaryl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =

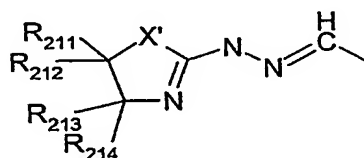
10 unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21, NH<sub>2</sub>, NHR21, NR21R22, SH, SR21), CH<sub>2</sub>NHCOR21, CH<sub>2</sub>NHCSR21, CH<sub>2</sub>S(O)nR21

mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR21, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R21, CH(OH)R21, -CH=NOCOR21,

-CH=NOCH<sub>2</sub>CONR21R22, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR21R22, -CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR21R22,

-CH=N-NHCO-R23, -CH=N-NHCO-CH<sub>2</sub>NHCOR21, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR21, -CH=N-

15 NHCS-R23, -CH=CR24R25 ( trans oder cis ), CONR21R22, -CH=NR21,



-CH=N-NR21R22,

(mit X' = NR215, O, S und

R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl, -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

20 Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen wie oben angegeben, wobei die Reste R bevorzugt unabhängig voneinander eine oder mehrere der folgenden Bedeutungen annehmen:

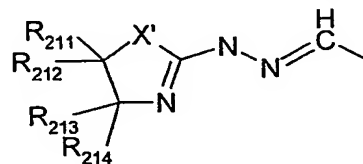
R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

25

R2 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Polyolseitenkette insbesondere CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>, CHOH-CHOH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, CH=CH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Y (Y=F, Cl, Br, I), CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR21R22, CH<sub>2</sub>NHCOR23, CH<sub>2</sub>NHCSR23, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>S(O)nR21 mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR21, insbesondere CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR21, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R21, insbesondere CHO, CH(OR21)<sub>2</sub>, CH(SR21)<sub>2</sub>, CN, CH=NOH, CH=NOR21, CH=NOCOR21, CH=N-NHCO-R23, CH=CR24,R25 ( trans oder cis ),

30

insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch  
verträglichen Salze), COOR21, CONR21R22, -CH=NR21,



-CH=N-NR21R22, (mit X' = NR215, O,  
S und R211, R212, R213, R214, R215 unabhängig voneinander  
H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,  
-CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R23,

5

R21, R22 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl

R23 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder  
CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

15

R24 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder  
H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21

R25 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21 oder H,  
CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR21, CONR21R22, NH<sub>2</sub>, NHCOR21

20

R24, R25 zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,

R3 F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR31,

R31 unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

25

R5, R6 H, unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl,  
Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für  
o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis  
2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =  
unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,  
OH, OR21, NH<sub>2</sub>, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6  
ergeben zusammen X<sub>1</sub>-C-C-X<sub>2</sub> einen 5, 6 oder 7 gliedrigen  
Ring,

35



R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, CO-R41

R41 unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

5

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

10

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Verbindungen der Beispiele und den Verbindungen, die Kombinationen der verschiedenen Substituenten der Verbindungen der Beispiele aufweisen.

15

Bevorzugt sind außerdem Arzneimittel enthaltend obige Verbindungen der Formel I oder II neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

20

Bevorzugt sind auch die oben genannten Arzneimittel in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

25

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen werden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet. Tumoren, die mit den erfindungsgemäßen Substanzen behandelt werden können sind z.B. Leukemie, Lungenkrebs, Melanome, Prostatatumore und Colontumore.

30

Des Weiteren werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis, Parasiten und zur Immunsuppression verwendet.

35

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen Substituenten folgende Definitionen:

Der Term „Alkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge und optional eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine

Carbonylfunktion ersetzt sein kann. So bedeutet C<sub>1-4</sub>-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl z.B. C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl, 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl.

Der Term „C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und eine OH Gruppe trägt, z.B. Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, 1-Hydroxypropyl, 2-Hydroxypropyl.

Der Term „Alkenyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal mit eine oder mehreren C=C-Doppelbindungen der jeweils angegebenen Länge, wobei mehrere Doppelbindungen bevorzugt konjugiert sind. So bedeutet C<sub>2-6</sub>-Alkenyl z.B. Ethenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1,3-Butadienyl, 2,4-Butadienyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 1,3-Pentadienyl, 2,4-Pentadienyl, 1,4-Pentadienyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 1,3-Hexadienyl, 4-Methyl-1-pentenyl oder 3,3-Dimethyl-butenyl.

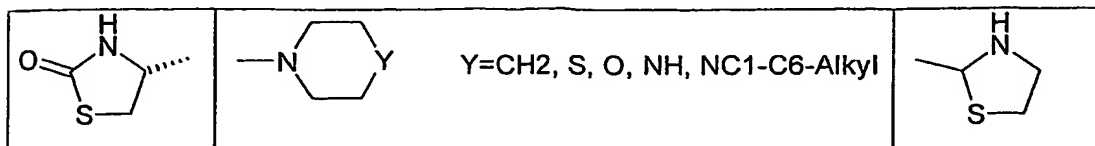
Der Term „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom, Jod, bevorzugt Brom und Chlor.

Der Term „NR<sub>2</sub>IR<sub>2</sub>“ steht für eine Dialkylaminogruppe, wobei die beiden Alkylgruppen zusammen mit dem N auch einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können.

Der Term „Cycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoffgruppen, mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

Der Term „Heterocycloalkyl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet Cycloalkylgruppen worin bis zu zwei CH<sub>2</sub>-

Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können und eine weitere CH<sub>2</sub>-gruppe durch eine Carbonylfunktion ersetzt sein kann, z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder

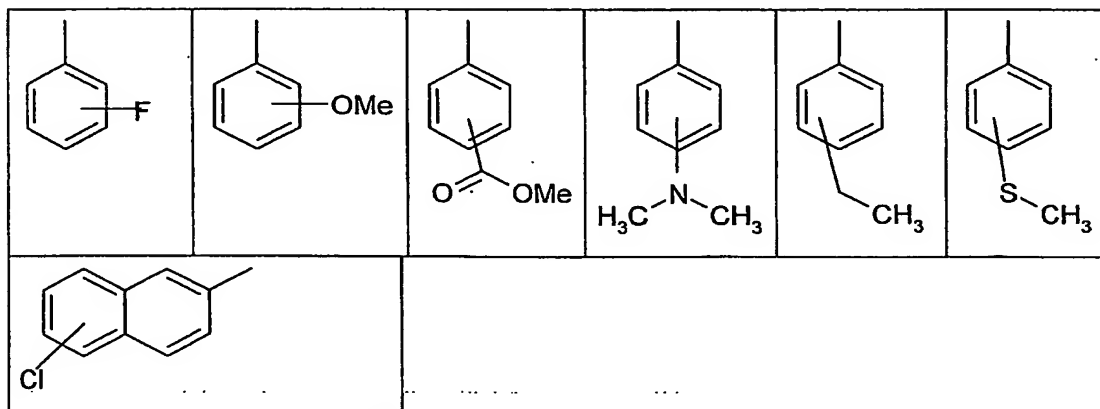


5

Der Term „Aryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3 Ringen, bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>, COOH, COOR<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen haben können, wobei die Reste R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> unabhängig von einander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl bedeuten können.

15

Bevorzugte Aryle sind neben Phenyl und 1-Naphtyl und 2-Naphtyl:

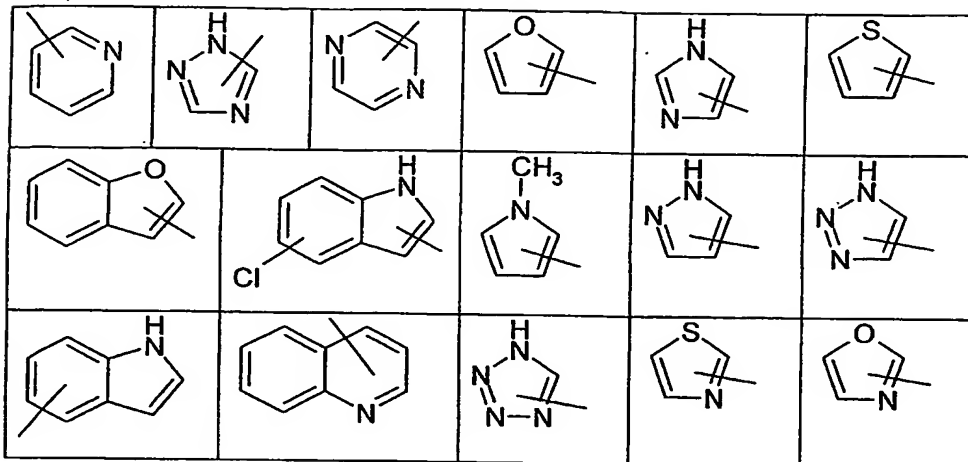


Der Term „Heteroaryl“ für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet aromatische Ringsysteme mit bis zu 3

20 Ringen, und bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen N, S, O bei denen mindestens 1 Ringsystem aromatisch ist und die mit bis zu 3 Substituenten, bevorzugt bis zu 1 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander die Bedeutung C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sub>11</sub>, SH, SR<sub>11</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-OR<sub>11</sub>,  
 25 COOH, COOR<sub>11</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>11</sub>, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, Halogen haben können, wobei die

Reste R11 unabhängig von einander die oben angegebenen Bedeutungen haben können.

Bevorzugte Heteroaryle sind:



5

Der Term „Ringsystem“ bezieht sich im Allgemeinen auf 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 gliedrige Ringe. Bevorzugt sind 5 und 6 gliedrige Ringe. Des weiteren sind Ringsysteme mit einem oder 2 anellierten Ringen bevorzugt.

10

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder falls sie acidische oder basische Gruppen aufweisen in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Basen oder Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Trifluoressigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin. Beispiele für Basen sind Alkaliionen, bevorzugt Na, K, Erdalkaliionen, bevorzugt Ca, Mg, Ammoniumionen.

20

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch i.v., i.m., mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 0.1 µg/kg und 1 g/Kg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettenstreckmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergierungsmitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

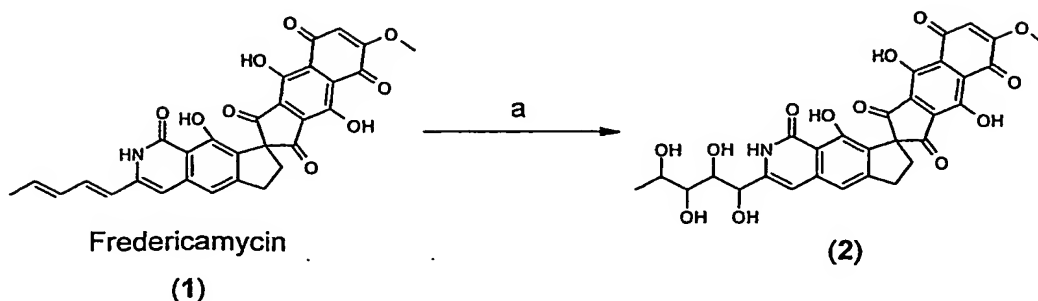
#### Experimenteller Teil

Fredericamycin A ist fermentativ oder totalsynthetisch nach den bekannten Methoden zugänglich. Die reduzierten Formen der Formel I b und II b lassen sich durch milde Reduktionsmittel aus den entsprechenden Verbindungen der Formel I a und II a herstellen.

#### Herstellung der Substanzen

Für die Synthese von wasserlöslichen Fredericamycin Derivaten wurde Fredericamycin (1) zunächst mit Osmium(IV)oxid an der Dienseitenkette hydroxyliert. ( s. Schema 1 )..

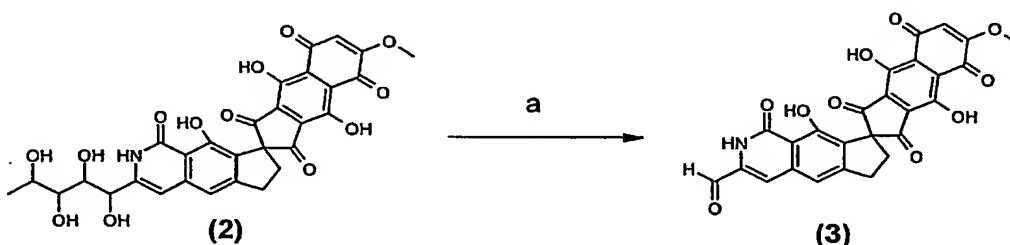
#### Schema 1



a)  $\text{OsO}_4$ , N-Methylmorpholin-N-oxid,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

- 5 Das Fredericamycin-tetrol (2) dient als wichtige Zwischenstufe für  
 die Synthese weiterer Fredericamycin Derivate mit erhöhtem  
 Löslichkeit und/oder Wirkprofil. Durch Jodatspaltung mit  
 Natriummetaperjodat bzw. trägergebundenem Perjodat läßt sich die  
 Tetrolseitenkette in sehr hohen Ausbeuten zum Fredericamycin-aldehyd  
 10 (4) abbauen (s. Schema 2).

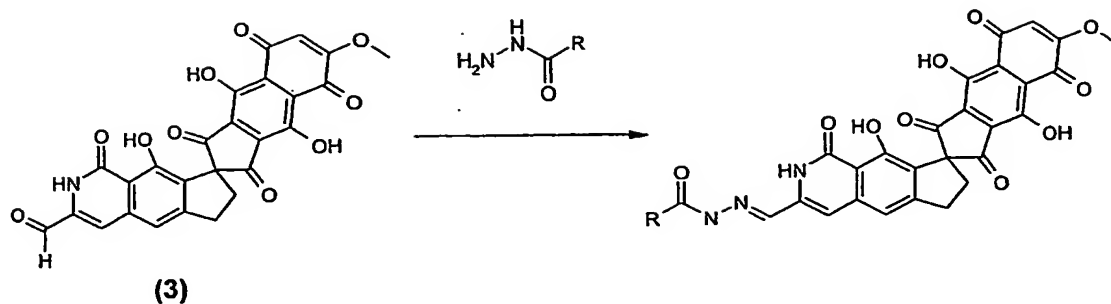
Schema 2



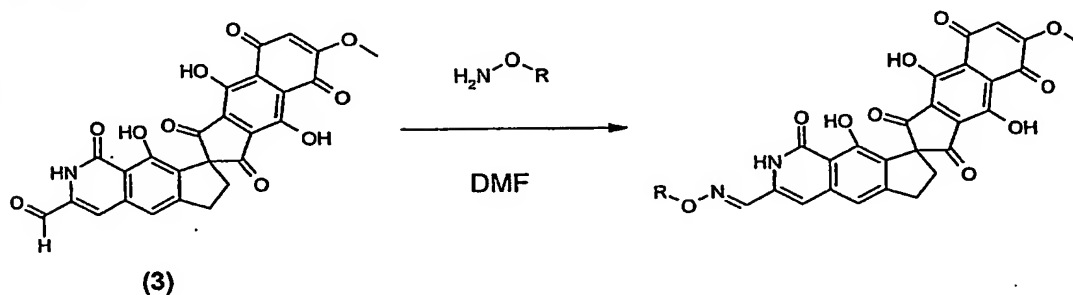
- 15 a)  $\text{NaIO}_4$ - $\text{H}_2\text{O}$ -DMF oder trägergebundenes- $\text{IO}_4$ - $\text{H}_2\text{O}$ -DMF

- Der Fredericamycin-Aldehyd (3) läßt sich mit Acylhydrazonen,  
 Hydroxylamin und O-Alkylhydroxylamine in die entsprechenden  
 Hydrazone ( s. Schema 3 ), bzw. Oxim und Oximether ( s. Schema 4 )  
 20 umsetzen. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur in Lösungsmittel wie  
 DMF oder Pyridin durchgeführt werden und ist nach wenigen Minuten  
 bis Stunden beendet.

Schema 3



5 Schema 4



Halogensubstituierte Fredericamycinderivate  $R=I, Br, Cl, F$

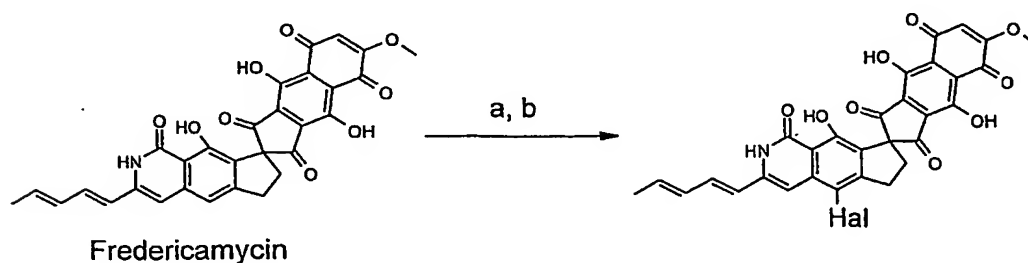
10

Fredericamycin (1) lässt sich mit Halogenierungsmitteln wie N-Bromsuccinimid (NBS) und N-Jodsuccinimid (NIS) in guten Ausbeuten zu den substituierten 5-Brom- bzw. 5-Jod Fredericamycin Derivaten (4) und (5) umsetzen ( Schema 5).

15

Die entsprechende Fluorverbindung ist ebenfalls zugänglich.

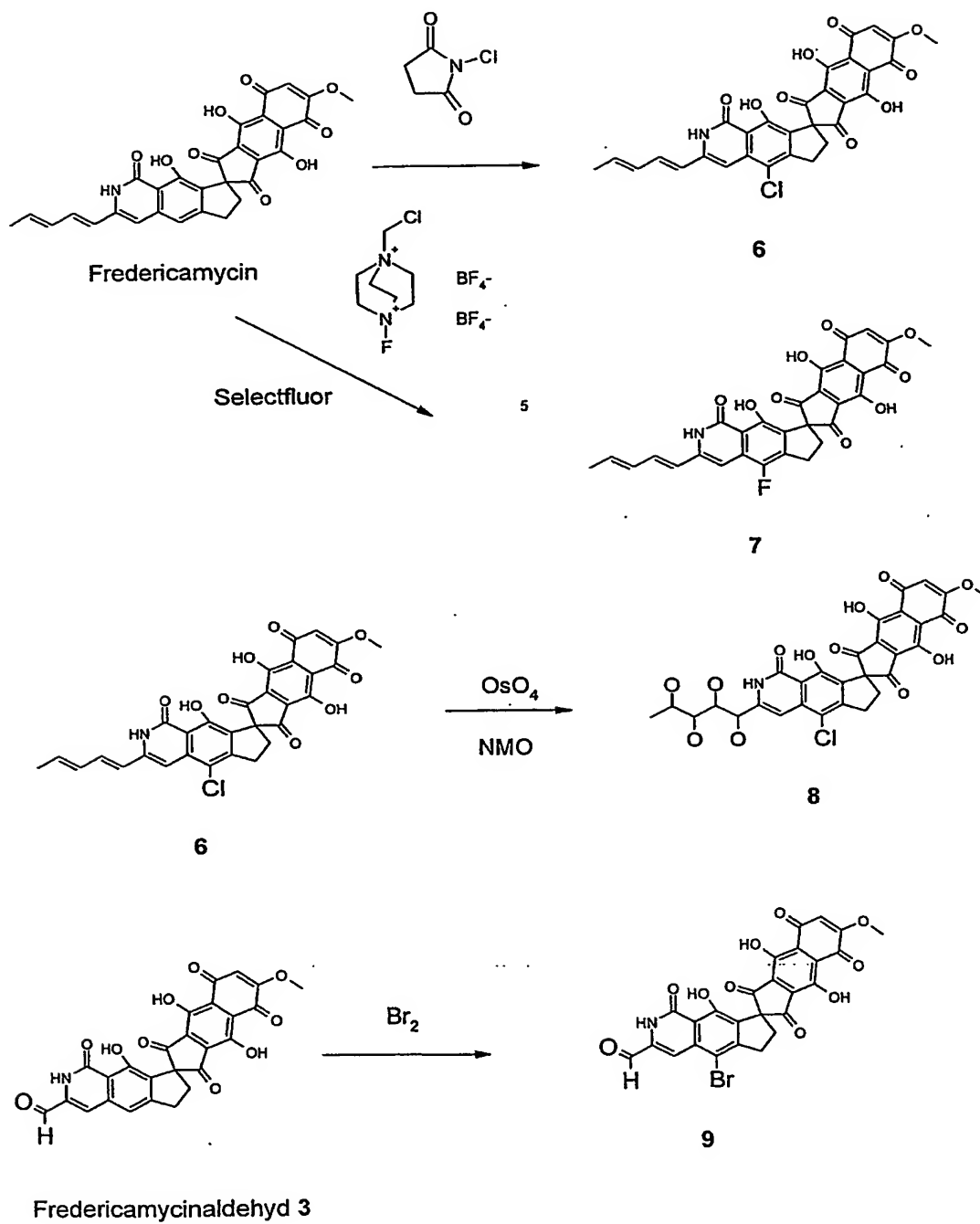
Schema 5



Hal: Br (4), I (5)

20

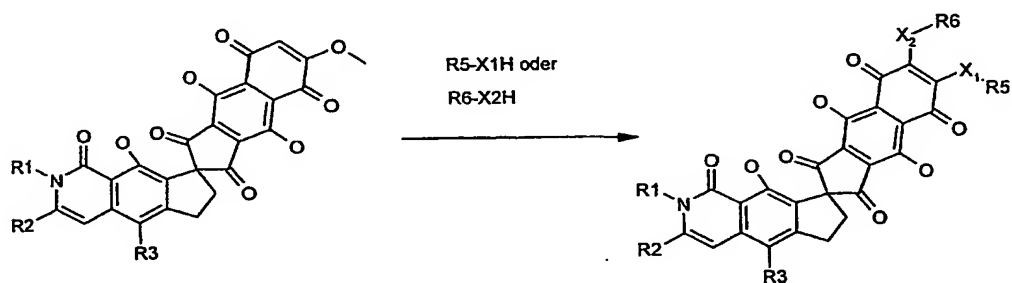
- a) N-Bromsuccinimid, DMF, 0°C;  
b) N-Jodsuccinimid, DMF, 0°C





Die hier genannten Fredericamycin Derivate können dann durch Umsetzungen mit den entsprechenden S oder N Nukleophilen zu den beanspruchten Verbindungen umgesetzt werden s. Schema 6.

# 5 Schema 6



Die Substitutionen von Y1 und oder Y2 gleich N-R5 sind über  
10 entsprechende primäre Amine HN-R5 zugänglich.

Synthesebeispiele:

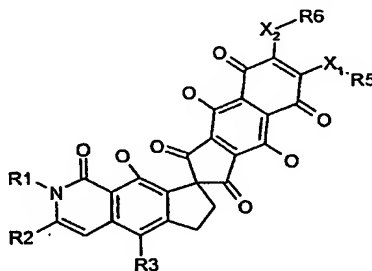


Tabelle 1

R3	X1-R5	X2-R6	Beispiel
H	OMe	SCH <sub>2</sub> COOEt	1
H	OH	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	2
H	OMe	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	3
H	OMe	SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	4
Cl	OMe	SCH <sub>2</sub> Ph	5
H	OMe	OH	6

## Beispiele

### Beispiel 1

- 5 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-ethylthioaceto-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

- 10 10mg ( 18.6µmol ) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.5µl (22.3µmol) Mercaptoessigsäureethylester versetzt. Nach 24h hat sich laut HPLC ( RP18, Acetonitril/Wasser ) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

- 15 Rote Kristallmasse Ausbeute: 12mg ( 98% ). M/e=558.9 (M+H),  
λ<sub>max</sub>=510nm

### Beispiel 2

- 20 (8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-hydroxy-7(2-diethylaminoethylmercapto)-3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphthalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

- 25 10mg ( 18.6µmol ) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 3.8mg (22.3µmol) 2-Diethylaminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 23h wurden weitere 3.17mg 2-Diethylaminoethanthiol.HCl zugegeben. Man engt nach 45h gesamter Reaktionszeit die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC ( RP18, Acetonitril-Wasser ).
- 30

Rote Kristallmasse Ausbeute: 4mg ( 33% ). M/e=657.5 (M+H),  
λ<sub>max</sub>=486nm

Beispiel 3

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(2-hydroxyethylmercapto)-3-  
[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]  
5 isoquinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg ( 18.6µmol ) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst  
und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.6µl (22.3µmol)  
Mercaptoethanol versetzt. Nach 20h hat sich laut HPLC ( RP18,  
10 Acetonitril/Wasser ) ein einheitliches neues Produkt gebildet. Man  
engt die Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

Rote Kristallmasse Ausbeute: 11mg ( 99% ). M/e=617.4 (M+H),  
λ<sub>max</sub>=486nm

15

Beispiel 4

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(2-diethylaminoethylmercapto)-  
3-[(1E,3E)-penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-  
20 quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

10mg ( 18.6µmol ) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst  
und anschließend bei Raumtemperatur mit 3.8mg (22.3µmol) 2-  
Diethylaminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 6h wurden weitere 1.9mg 2-  
( ) 25 Diethylaminoethanthiol.HCl zugegeben. Nach 23h weitere 1.9mg  
Diethylaminoethanthiol.HCl. Man engt nach insgesamt 30h die  
Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein und  
chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC ( RP18,  
Acetonitril-Wasser ).

30

Rote Kristallmasse Ausbeute: 10mg ( 80% ). M/e=671.4 (M+H),  
λ<sub>max</sub>=486nm

Beispiel 5

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-(benzylmercapto)-3-[(1E,3E)-  
penta-1,3-dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-  
5 quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

5.0mg ( 8.71µmol ) 5-Chlor Fredericamycin wird unter Argon in 1ml  
DMF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur mit 1.23µl  
(10.45µmol) Benzylmercaptan versetzt. Nach 4h engt man die  
10 Reaktionsmischung im Hochvakuum zur Trockene ein.

Rote Kristallmasse Ausbeute: 6mg ( 99% ). M/e=695.9 (M+H),  
λ<sub>max</sub>=504nm

15 Beispiel 6

(8S)-4',9.9'-trihydroxy-6'-methoxy-7-hydroxy-3-[(1E,3E)-penta-1,3-  
dienyl]-6,7-dihydrospiro[cyclopenta[g]iso-  
20 quinoline-8,2'-cyclopenta[b]naphtalene]-1,1'-3',5',8'(2H)-pentone

20

10mg ( 18.6µmol ) Fredericamycin wird unter Argon in 1ml DMF gelöst  
und anschließend bei Raumtemperatur mit 2.5mg (22.3µmol) 2-  
Aminoethanthiol.HCl versetzt. Nach 26h wurden weitere 2.1mg 2-  
Aminoethanthiol.HCl und etwas Trifluoressigsäure zugegeben. Nach  
( ) 25 insgesamt 72h engt man im Hochvakuum zur Trockene ein und  
chromatographiert den Rückstand mittels präparativer HPLC ( RP18,  
Acetonitril-Wasser ).

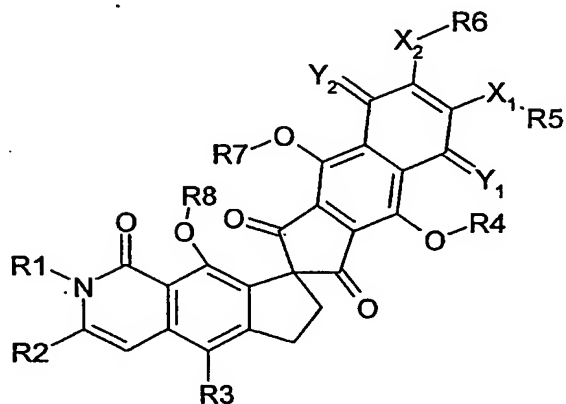
25

Rote Kristallmasse Ausbeute: 9mg ( 87% ). M/e=554.5 (M-H),  
30 λ<sub>max</sub>=372nm

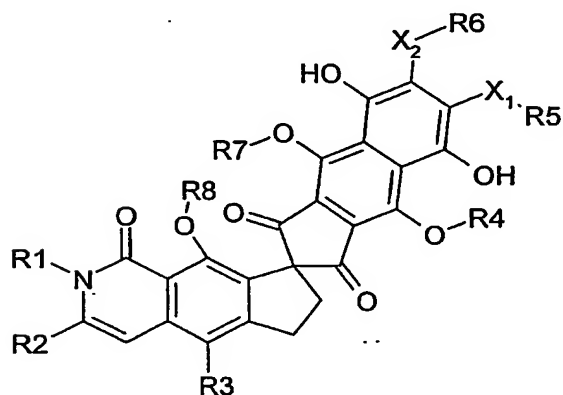
35

# Ansprüche

1. Verbindungen gemäß allgemeiner Formel Ia oder Ib:



Ia



Ib

wobei jeweils

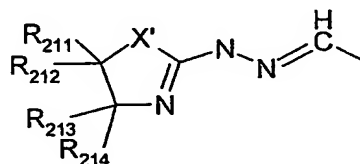
R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl,

10

R2 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis 2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y = unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR<sub>21</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>21</sub>, NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, SH, SR<sub>21</sub>), CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)nR<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, CHO, CH=NOH, CH(OH)R<sub>21</sub>, -CH=NOR<sub>21</sub>, -CH=NOCOR<sub>21</sub>,

20

-CH=NOCH<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NOCH(CH<sub>3</sub>)CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,  
 -CH=NOC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, -CH=N-NHCO-  
 CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-O-CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>21</sub>, -CH=N-NHCS-R<sub>23</sub>,  
 -CH=CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub> ( trans oder cis ), COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>,



5 -CH=NR<sub>21</sub>, -CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' =  
 NR<sub>215</sub>, O, S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig  
 voneinander H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,  
 -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl,

10 R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkylhydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-  
 Heterocycloalkyl, Aryl, Aryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl,  
 15 Heteroaryl, Heteroaryloyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
 Cycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Cycloalkyl,  
 Heterocycloalkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl-Heteroaryl, Mono- und Di-  
 Zuckerreste, die verknüpft sind über ein C-Atom, das im  
 20 Zucker eine OH-Gruppe tragen würde, wobei die Zucker  
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe  
 bestehend aus Glucuronsäure und ihren Stereoisomeren an  
 allen optischen C-Atomen, Aldopentosen, Aldohexosen  
 einschließlich ihren Desoxyverbindungen (wie z.B. Glucose,  
 25 Desoxyglucose, Ribose, Desoxyribose),

R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,

30 R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

R<sub>25</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H,  
 CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>

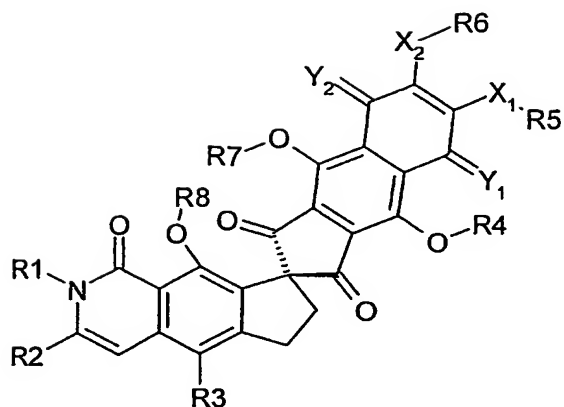
35

- R24,R25      zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,
- R3            H, F, Cl, Br, I, , OH, OR31, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR31, NR31R32,  
 5            NHCHO, NHCOR31, NHCOCF<sub>3</sub>, CH<sub>3-m</sub>Hal<sub>m</sub> (mit Hal = Cl, F,  
              insbesondere F, und m = 1, 2, 3), OCOR31,
- R31,R32      unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- R5,R6        unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl,  
 10            Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
              Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-  
              C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für  
              o = 1, p = 1 bis 2m+o; für m = 2 bis 6, o = -1, p = 1 bis  
              2m+o; für m = 4 bis 6, o = -2, p = 1 bis 2m+o; Y =  
 15            unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen,  
              OH, OR21, NH<sub>2</sub>, NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6  
              ergeben zusammen X<sub>1</sub>-C-C-X<sub>2</sub> einen 5,6 oder 7 gliedrigen  
              Ring,
- 20    R4,R7,R8    unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO-R41
- R41            unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21
- X1            O, S, NH, N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, N-Cycloalkyl
- 25    X2            O, S, NH, N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, N-Cycloalkyl
- Y1            O, N-R5
- 30    Y2            O, N-R5

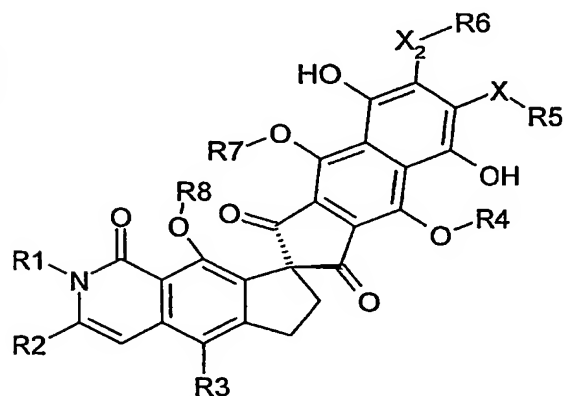
und bei Y1 oder Y2 gleich N-R5, kann X2-R6 gleich H sein,

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch  
 35    verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei Formel I a oder I b, die  
 Stereochemie von Formel II a oder II b



II a



IIb

annimmt.

5

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, bei denen die Reste R, die oben angegebenen Bedeutungen haben und R2 gegenüber R2 gleich  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ , die Wasserlöslichkeit bei Beibehaltung aller anderer Reste mindestens verdoppelt, bevorzugt mindestens verfünffacht, mehr bevorzugt mindestens verzehnfacht, besonders bevorzugt mindestens verfünffzigfacht, insbesondere verhundertfacht, oder sogar verfünfhundertfacht.

10

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei

15

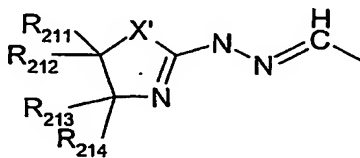
R1 H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, insbesondere H,

R2 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Polyolseitenkette insbesondere  $\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ ,

20



CHOH-CHOH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, CH=CH-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Y  
 (Y=F, Cl, Br, I), ), CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, CH<sub>2</sub>NHCOR<sub>23</sub>,  
 CH<sub>2</sub>NHCSR<sub>23</sub>, CH<sub>2</sub>SH, CH<sub>2</sub>S(O)nR<sub>21</sub> mit n=0,1,2, CH<sub>2</sub>SCOR<sub>21</sub>,  
 insbesondere CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OR<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>-R<sub>21</sub>, insbesondere CHO,  
 CH(OR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CH(SR<sub>21</sub>)<sub>2</sub>, CN, CH=NOH, CH=NOR<sub>21</sub>, CH=NOCOR<sub>21</sub>,  
 CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>, CH=CR<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> ( trans oder cis ),  
 insbesondere COOH (insbesondere deren physiologisch  
 verträglichen Salze), COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CH=NR<sub>21</sub>,



-CH=N-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, (mit X' = NR<sub>215</sub>, O,  
 S und R<sub>211</sub>, R<sub>212</sub>, R<sub>213</sub>, R<sub>214</sub>, R<sub>215</sub> unabhängig voneinander  
 H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl), -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Aryl,  
 -CH=N-NHSO<sub>2</sub>-Heteroaryl, CH=N-NHCO-R<sub>23</sub>,

- 15 R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl
- R<sub>23</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 CH<sub>2</sub>pyridinium-salze, CH<sub>2</sub>tri-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylammonium-salze,
- 20 R<sub>24</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder  
 H, CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>
- R<sub>25</sub> unabhängig von R<sub>21</sub>, die selben Bedeutungen wie R<sub>21</sub> oder H,  
 CN, COCH<sub>3</sub>, COOH, COOR<sub>21</sub>, CONR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>21</sub>
- 25 R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> zusammen C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl,
- R<sub>3</sub> F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sub>31</sub>,
- 30 R<sub>31</sub> unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> H, unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub>-Alkenyl,  
 Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Aryl, Heteroaryl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Heteroaryl,  
 Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub>-Alkyl-Heterocycloalkyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m+o-p</sub>Y<sub>p</sub> (mit m = 1 bis 6, für

5         $o = 1, p = 1$  bis  $2m+o$ ; für  $m = 2$  bis  $6, o = -1, p = 1$  bis  $2m+o$ ; für  $m = 4$  bis  $6, o = -2, p = 1$  bis  $2m+o$ ;  $Y =$  unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, OH, OR21,  $NH_2$ , NHR21, NR21R22, SH, SR21), oder R5 und R6 ergeben zusammen  $X_1-C-C-X_2$  einen 5,6 oder 7 gliedrigen Ring,

R4, R7, R8    unabhängig voneinander H,  $C_1-C_5$ -Alkyl, CO-R41

10    R41        unabhängig von R21, die selben Bedeutungen wie R21

bedeutet, deren Stereoisomere, Tautomere und deren physiologisch verträglichen Salze oder Einschlussverbindungen.

15    5. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in der Form von Einschlussverbindungen mit Cyclodextrin, insbesondere alpha-Cyclodextrin.

20    6. Arzneimittel enthaltend Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 in Kombination mit weitere Wirkstoffen zur Tumorbehandlung.

25    8. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren, insbesondere von solchen, die durch die Inhibierung der Topoisomerasen I und/oder II behandelt werden können, verwendet.

30    9. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Parasiten.

10. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunsuppression.

35    11. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Neurodermitis.

## Zusammenfassung

- Die Erfindung betrifft neue Fredericamycin-Derivate gemäß der Ansprüche, Arzneimittel die diese oder deren Salze enthalten, und
- 5 die Verwendung der Fredericamycin-Derivate zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**